

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНОПРОФИЛАКТИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕМАТОГЕННЫМИ ТРОМБОФИЛИЯМИ НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Агаркова Т.А., Момот А.П., Ремнева О.В., Сердюк Г.В.

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Росздрава
(кафедра акушерства и гинекологии № 1),
Алтайский филиал Учреждения Российской академии медицинских наук
Гематологического научного центра РАМН,
г. Барнаул

Как известно, под термином гематогенные тромбофилии обозначаются все наследственные и приобретенные нарушения в системе гемостаза, предрасполагающие к тромбообразованию (Баркаган З.С., 1983 г.).

Большинство форм тромбофилий клинически проявляются в течение гестационного процесса. Повышенный риск тромбообразования при гематогенных тромбофилиях нарушает процесс имплантации и инвазии, что приводит к первичной фетоплацентарной недостаточности, которая клинически проявляется невынашиванием беременности, гестозом второй половины, синдромом внутриутробной задержки развития и гипоксией плода. Последняя, в свою очередь, является основной причиной перинатальных поражений ЦНС у новорожденных.

Современные методы обследования беременных позволяют выявлять не только клинические, но и лабораторные маркеры тромбогенного риска. Улучшение диагностики сопровождается ростом количества пациенток, которым проводится гепаринопрофилактика тромботических осложнений во время беременности. Подавление тромбинемии при беременности проводится препаратами гепарина. В амбулаторной практике акушера наиболее удобны для применения неинъекционные формы препарата. Из оральных форм гепаринов в современной практике используется препарат «Вессел Дуэ Ф» (Сулодексил). Транскутантные формы («Лиотон 1000», «Тромблесс» и «Гепатромбин») представлены гепарин-содержащим гелем. Препараты последней группы разрешены Министерством здравоохранения РФ к применению во время беременности без ограничений.

Имеется большое количество публикаций о высокой эффективности применения препаратов гепарина для предупреждения тромботических осложнений у беременных группы тромбогенного

риска. Однако сообщения о состоянии фетоплацентарного комплекса и новорожденных у пациенток с гематогенными тромбофилиями в зависимости от проведения гепаринопрофилактики малочисленны.

Целью работы была оценка влияния гепаринопрофилактики и сроков её проведения у беременных с гематогенными тромбофилиями на течение беременности и перинатальные исходы.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 292 беременных, 199 из которых были отнесены, в соответствии с рекомендациями Samama С.М. «et al.», к группе среднего и высокого тромбогенного риска. Все беременные, в зависимости от использования гепаринопрофилактики, были разделены на четыре группы. Первая группа сформирована из 60 пациенток, получавших профилактические дозы гепарина с ранних сроков беременности. Во вторую группу вошли 92 беременные, проходившие гепаринопрофилактику с третьего триместра. Третья группа представлена 47 пациентками, которые не получали препаратов гепарина. Контрольная группа сформирована методом случайной выборки 93 беременными, относящимися к группе низкого тромбогенного риска, рандомизированными по возрасту с пациентками первой, второй и третьей групп.

Выбор тех или иных антикоагулянтов основывался на сроке беременности и степени выраженности тромбинемии. Одним из основных лабораторных маркеров риска внутрисосудистого свертывания крови является повышение в периферической крови уровня растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК). Последние представляют собой следствие взаимодействия тромбина с фибриногеном и активированным фактором XII.

В первом и втором триместрах использовали трансдермальные пути введения гепарина: препараты «Лиотон 1000», «Тромблесс», «Гепатромбин» или оральный прием «Вессел Дуз Ф». В дальнейшем, учитывая выраженность тромбинемии, нами решался вопрос о переходе на инъекционные формы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). В трех случаях из 29 (10,3%) при этом использовался нефракционированный гепарин. Причем при нормализации уровня тромбинемии этих пациенток переводили на трансдермальный прием гепарина или оральный – сулодексид.

Всем женщинам проводился анализ данных стандартных индивидуальных карт беременных, историй родов и развития новорожденных. Беременные наблюдались с ранних сроков в женских консультациях г. Барнаула Алтайского края и обследованы в

соответствии с действующими нормативными документами. Беременные первой группы состояли на диспансерном учете в КДЦ АГМУ.

У всех пациенток проводился в динамике анализ основных показателей системы гемостаза в соответствии с отечественными руководствами по лабораторной диагностике нарушений свертываемости крови. Он включал в себя измерение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по Caen et al., протромбинового времени (ПТВ) по Quick с тромбопластином, стандартизированным по международному индексу чувствительности, тромбонового времени (ТВ) по Biggs et Macfarlane и концентрации фибриногена (ФГ) в плазме по Clauss. Антикоагулянтное звено гемостаза оценивалось по активности антитромбина III (АТ III). Выявление маркеров тромбозов включало в себя оценку уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови на основе ортофенантролинового теста по В.А.Елыкомову и А.П. Момоту. Все приведенные выше показатели оценивались с помощью реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Для выявления наследственных форм гематогенных тромбофилий у пациенток с синдромом потери плода и/или отягощенным семейным анамнезом по тромбофилическим состояниям дополнительно проводилось тестирование полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на носительство фактор V Лейден [Arg506Gln], мутацию протромбина [20210 G/A], полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолат-редуктазу – МТТФР [Ala222Val] и ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I) [-675 5G/4G].

Результаты исследования. Частота выявления экстрагенитальных заболеваний у беременных всех групп сравнения не имела достоверных различий, и только варикозная болезнь вен нижних конечностей диагностировалась в первой и второй группах достоверно чаще ($p < 0,01$) по сравнению с пациентками третьей и контрольной групп: соответственно в 35,0%, 29,3%, 6,5% и 8,5%.

Репродуктивный анамнез беременных первой группы, по сравнению со второй, третьей и контрольными группами, был достоверно чаще ($p < 0,05$) отягощен замершими беременностями (соответственно в 41,7% и 18,5%, 10,6%, 3,2%) и нарушением репродуктивной функции (соответственно в 25,0% и 9,8%, 2,1%, 9,7%).

Все пациентки первой, второй и третьей группы имели тот или иной вариант простой или комбинированной гематогенной тромбофилии: метаболические (сахарный диабет и ожирение) и наследственные формы, полиглобулия у беременных, гиперфибриногенемия. Наследственные

варианты включали в себя носительство как отдельных мутаций, так и комбинацию их. Достоверной разницы по формам гематогенных тромбофилий между группами сравнения не было выявлено.

Выявленные у пациенток первой, второй и третьей группы тромбофилии имели как клинические, так и лабораторные проявления (таблица № 1). Синдром потери плода как классическое клиническое проявление тромбофилии достоверно чаще встречался у женщин первой группы по сравнению со второй и третьей группой.

Таблица 1
Клиническая и лабораторная характеристика проявлений гематогенных тромбофилий у беременных в зависимости от проведения гепаринопрофилактики и ее режима

Группы сравнения	Проявления гематогенных тромбофилий							
	Тромбозы и инсульты в анамнезе		Синдром потери плода		Тромбозы (по уровню РФМК)		Гиперагрегация тромбоцитов	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Первая группа n=60	2	3,3	14	23,3	37	61,6	47	78,3
Вторая группа, n=92	1	1,1	8	8,7*	74	80,4*	53	57,6
Третья группа, n=47	0	-	2	4,3***	38	80,8*	25	53,2

Обозначения: * – достоверность различий по сравнению с первой группой ($p < 0,05$); ** – достоверность различий ($p < 0,01$), *** – достоверность различий ($p < 0,001$)

При исследовании в динамике основных показателей гемостаза у беременных в группах сравнения достоверных различий не было получено. Исключение составил лишь показатель РФМК. В начале третьего триместра во второй группе, по сравнению с прочими, был достоверно выше средний уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов, который достоверно ($p < 0,001$) снизился на фоне проводимой гепаринопрофилактики. В контрольной группе уровень РФМК в начале третьего триместра и накануне родов был достоверно ниже по сравнению с прочими (таблица № 2).

Беременность у женщин, не получавших гепаринопрофилактику, достоверно чаще ($p < 0,05$) осложнялась гестозом второй половины, по сравнению с первой и второй группами (соответственно в 57,5, 26,7 и 34,8%), в том числе и гестозом средней степени тяжести по сравнению с первой группой (соответственно в 14,9 и 1,7%).

У беременных второй и третьей группы при третьем (33–34 недели) скрининге эхоскопически выявлялись маркеры субкомпенсированной плацентарной недостаточности (соответственно 6,5% и 6,4%). Тогда как у женщин первой и контрольной групп они не были выявлены ни в одном из случаев.

Перинатальное поражение центральной нервной системы новорожденных как показатель гипоксического страдания плода выявлялось в первой и группе контроля достоверно ($p < 0,01$) реже по сравнению со второй и третьей группами (соответственно в 3,3, 2,2, 15,3 и 17,0%).

Таблица 2
Динамика уровня РФМК (мг/100 мл) у беременных с гематогенными тромбофилиями в зависимости от проведения гепаринопрофилактики и ее особенностей

Показатели	Первый триместр	Начало третьего триместра	Накануне родов
Нормативные показатели	До 11,5 мг/ 100 мл	До 12,0 мг/100 мл	До 12,5 мг/100 мл
Первая группа	9,3±0,6	12,3±0,5***	12,5±0,5
Вторая группа	-	14,7±0,4	12,4±0,4
Третья группа	-	12,4±0,5***	13,7±0,5
Контрольная группа	-	8,8±0,4***	9,0±0,2***

Обозначения: * – достоверность различий по сравнению со второй группой ($p < 0,05$); ** – достоверность различий ($p < 0,01$), *** – достоверность различий ($p < 0,001$)

Новорожденные женщин контрольной группы достоверно реже ($p < 0,05$) имели синдром внутрисерпной гипертензии (СВЧГ) по сравнению с новорожденными второй и третьей группы (соответственно 2,2, 13,0 и 12,8%). Клинику респираторного дистресс-синдрома достоверно чаще ($p < 0,05$) имели новорожденные пациенток второй и третьей групп, по сравнению с таковыми первой и контрольной групп: соответственно в 14,1%, 14,9%, 3,3% и 1,1%. Новорожденные пациенток, получавших гепаринопрофилактику с третьего триместра (вторая группа) и пациенток, не получавших препаратов гепарина (третья группа) достоверно чаще ($p < 0,01$) переводились на второй этап лечения по сравнению с детьми, рожденными от пациенток, получавших гепаринопрофилактику с ранних сроков беременности (первая группа), и новорожденными контрольной группы: соответственно в 35,9%, 31,9%, 10,0% и 9,7%.

Выводы. Таким образом, проведение гепаринопрофилактики пациенткам с гематогенными тромбофилиями с ранних сроков беременности предупреждает формирование первичной плацентарной недостаточности,

что клинически манифестирует не только достоверным снижением осложнений беременности гестозами второй половины, но и улучшает состояние новорожденных за счет уменьшения частоты респираторного дистресс-синдрома и перинатальных поражений ЦНС. Применение гепарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у матерей с гематогенными тромбофилиями только в третьем триместре, по сравнению с ее отсутствием, достоверно снижает частоту возникновения гестоза второй половины беременности за счет улучшения реологических свойств крови, что подтверждается достоверным снижением уровня тромбинемии.

